

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 岡嶋 裕志

インスリン様成長因子 (IGF) は多くの細胞の増殖・分化の誘導、細胞死の抑制など長期作用から、運動能の亢進や代謝制御など短期作用に至るまで、さまざまな生理活性を発現することが知られているペプチドホルモンである。更に、動物の生理状態に応じて、時期特異的、そして組織・細胞特異的に IGF の適切な生理活性が発現することによって、正常な生命活動を営むことができることが明らかにされつつある。そこで本研究は、トロピックホルモンにより IGF-I の細胞増殖活性が増強される内分泌細胞のモデルとして甲状腺細胞を、IGF-I により細胞の増殖と運動という異なる作用が誘導されるモデルとして乳腺上皮細胞を用い、IGF-I の生理作用調節機構について解析を行ったもので、序章と本編が 2 章、そして総合討論からなる。

まず、序章では、本研究の背景および意義を概説し、本研究の目的と本論文の構成について述べている。

第一章では、IGF-I 刺激した甲状腺細胞の細胞増殖誘導におけるインスリン受容体基質、IRS の機能について解析している。これまで、ラット甲状腺由来正常細胞 FRTL-5 を予め甲状腺刺激ホルモン (TSH) をはじめとした cAMP 経路を活性化する薬剤で長時間処理 (cAMP 前処理) すると、IGF-I に誘導される細胞増殖が相乗的に増強されることが見出されている。この細胞系をモデルとして cAMP 前処理による IGF-I シグナルの増強機構の解析を進めたところ、cAMP 前処理に反応して IRS のひとつの分子種、IRS-2 のタンパク量が増加、さらに IGF-I 受容体キナーゼによるチロシンリン酸化されやすさが増加する結果、IRS-2 の IGF-I 依存性チロシンリン酸化が増強、この増強が細胞増殖の相乗的誘導に必須であることを明らかにした。続いて、IRS-2 のチロシンリン酸化されやすさの増加機構を調べたところ、cAMP 経路の長時間刺激に反応して IRS-2 と他の分子が相互作用し、IRS-2 が受容体キナーゼによりチロシンリン酸化されやすくなることを見出した。IRS-2 と相互作用する分子を検索・同定した分子のうち、IRS-2 と強く相互作用する gC1qR (補体因子 C1q の受容体) に注目して解析を進め、cAMP 処理した FRTL-5 において gC1qR が IRS-2 と相互作用する結果、IGF-I シグナルを増強、細胞増殖が増強されることを明らかにした。

第二章では、IGF-I 刺激に反応して移動形態を示す乳癌組織由来細胞 MCF-7 を用いて IGF-I、あるいは IGF 結合タンパク質 (IGFBP) で処理した際の細胞運動・細胞接着について検討した。妊娠に伴って誘導される乳腺組織の発達は、

乳腺上皮細胞の増殖、運動が亢進されることにより大きな細胞集団が形成されることから始まり、これらの変化は IGF-I によって誘導され、IGFBP の一つ IGFBP-5 によって抑制されることが知られている。また、運動性の高い乳癌細胞では IRS-2 の発現量が多く、IRS-2 が IGF-I の細胞運動能亢進作用に重要な役割を担っている可能性が考えられている。解析の結果、MCF-7 細胞は IGF-I で刺激すると仮足を形成して細胞が移動し、大きな細胞集団を形成するのに対して、IGFBP-5 は、IGF-I との結合を介さず細胞を敷石状に強く接着させることが分かった。続いて、IRS-1、IRS-2 が IGF-I の細胞増殖誘導、細胞集団形成誘導に果たす役割を解析した。その結果より、IRS-1 は核付近の細胞質中で IGF-I 依存性細胞増殖誘導に重要な役割を果たしているのに対して、IRS-2 は IGF-I に応答して細胞内局在を変え、PI 3-kinase や p38 MAP kinase の活性化などを介して、細胞膜直下でのアクチン重合の活性化、仮足の形成、ひいては細胞運動を亢進させるという作業仮説を提唱している。

これまでの研究では、IRS-1、IRS-2 は、いずれもインスリン受容体/IGF-I 受容体の基質であり、分子構造も類似していることから、相補的な機能を果たしているという報告がほとんどである。総合討論では、今回の研究成果から、IRS-1、IRS-2 はそれぞれ異なる発現制御・修飾を受け、さらにそれぞれが異なる生理活性を仲介している、そして、お互いが競合的に機能している例もあることが明らかにし、これらの機構を介して、動物の生理状態に応答した時期特異的、組織特異的な IGF-I の特定の生理活性の誘導が可能となると述べている。

このように、本研究の成果は、IGF の生理活性発現における IRS の差異について、機能の観点から新しい知見を提供したもので、学術上・応用上貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位として価値あるものと認めた。